

大韓超音波 第9卷 第3號 2007  
Vol. 9 No. 3, September 2007

□ 종 설 □

## 임신 11~14주에 초음파로 확인해야 하는 태아구조

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

권자영 · 박용원

### Ultrasound Screening at 11~14 weeks of Gestation

Ja-Young Kwon, M.D., Yong-Won Park, M.D.

*Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

산모와 가족들은 태아의 이상 유무를 가능한 이른 주수에 알기를 원한다. 따라서 임신 제 2 삼분기에 이루어지던 태아선별 검사를 임신 제 1 삼분기에 적용시키기 위한 노력이 이뤄지고 있다. 특히 초음파의 해상도가 탁월해지면서 임신 제 1 삼분기에 시행하는 초음파는 비단 자궁 내 태아의 수 및 제태 연령을 확인하기 위해서 뿐 아니라 태아기형 및 염색체 이수성(chromosomal aneuploidy) 선별검사의 일환으로 사용되고 있다.

따라서 여기에서는 임신 제 1 삼분기에 초음파를 시행할 때 확인해야 하는 정상 태아 구조에 대해 알아보고 더 나아가 염색체 이수성 중 trisomy 21 선별하는 데 있어 태아 목덜미 투명대(nuchal translucency) 이 외에 그 가능성이 대두되고 있는 새로운 초음파 지표(ultrasound marker)들을 소개하고자 한다.

#### 1. 임신 제 1 삼분기 초음파를 시행할 때 확인해야 할 구조

책임저자 : 박용원

#### 1) Crown-rump length (CRL)

Trisomy 13이나 18의 특징은 태아발육제한(fetal growth restriction)이 있다는 것이다. 그리고 이러한 발육 제한은 이르면 임신 10주부터 나타날 수 있다. Jauniaux 등은 triploid 태아의 62.5%에서 CRL이 5<sup>th</sup> percentile 이하(7일 이상의 차이)였다고 보고한 바 있다.<sup>1</sup> 따라서 임신 10주 이전에 초음파를 시행하여 정확한 임신 주수를 알고 있는 산모에서 11주에서 14주 사이에 측정된 CRL이 주수에 비해 7일 이상 차이가 나면 태아발육제한의 조기 징후일 수 있으니 주의를 요한다.

#### 2) Head

두개골은 10주부터 골화(ossification)가 시작되므로 임신 11~14주 태아 초음파상 에코음영이 증가되어 있는 두개골을 확인할 수 있다. 두개골 내 구조는 경 중앙에 있는 interhemispheric line에 의해 두 개의 대칭적인 반구로 나뉘어 있어야 하며 각 반구 내에 한 개의 측뇌실(lateral ventricle)과 맥락막층(choroids plexus)이 보여야 한다(Fig. 1). 측뇌실 지름 대 반구 지름의 비(ventricle diameter-to-hemi-

spheric ratio)는 12주, 13주, 14주에 각각 72%, 67%, 61%로 보고되고 있다.<sup>2-4</sup> 전전뇌증(holoprosencephaly)태아는 약 30%에서 trisomy 13을 동반하므로 염색체 이수성 선별의 일환으로도 뇌 구조를 잘 살펴야 한다.<sup>5</sup>

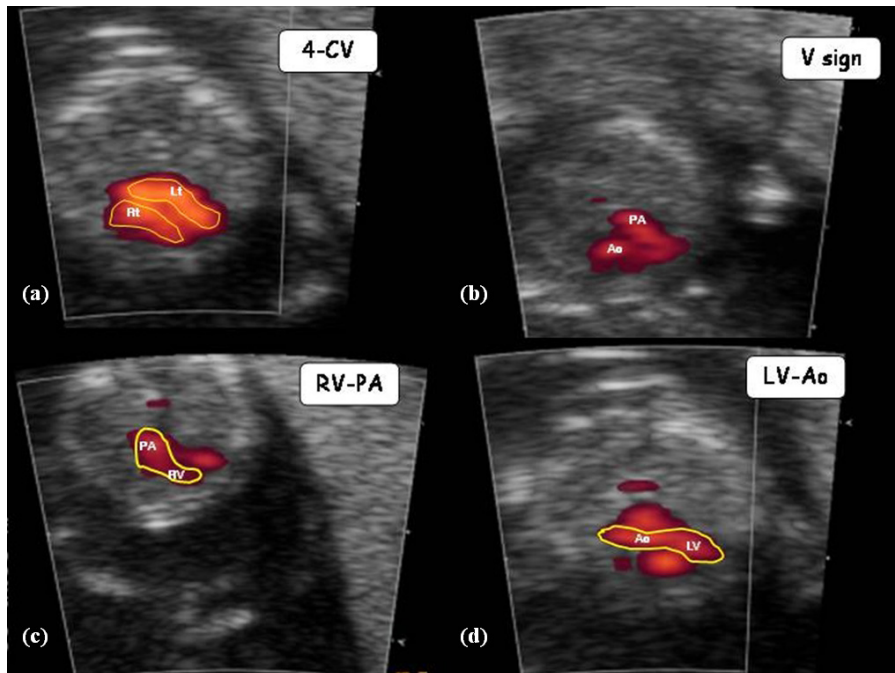
### 3) Thorax and Heart

태아 심초음파는 일반적으로 임신 12주 이후에 시행하며 반드시 확인해야 하는 사항들은 흉곽의 연속성(integrity), 심장의 축(axis), 위치(position), 심방과 심실의 개수, 심방과 심실의 크기, 4-chamber view, outflow tract, 삼첨판 역류(tricuspid regurgitation; TR)유무 등이다. 심장의 축은 임신 제 2 삼 분기에서와 같이 45° 전후이고 apex는 흉곽의 좌측을 향해야 하며 정상적인 흉곽 둘레 대 심장 둘레의 비는 4:1 또는 5:1 정도이다.<sup>6,7</sup> Four-chamber view에서 2개의 심방과 심실이 확인되어야 하며 심실 좌우의 비는 1.0 정도여야 한다.<sup>7</sup> Outflow tract 평가를 위해서는 대동맥과 폐동맥이 각각 좌심실과 우심실에서 기시하는 소견을 확인하는 것이 중요하며 이때 power Doppler를 이용하면 도움이 된다(Fig. 2). 심



**Fig. 1.** Normal fetal cranial structure at 12 weeks depicting a divided hemisphere, 2 choroid plexus, and a cerebellum.

기형이나 염색체 이상을 동반하는 태아에서 삼첨판 역류를 보이는 경우가 빈번하기 때문에 역류여부를 평가하는 것이 중요하겠으며 이에 대한 자세한 정의와



**Fig. 2.** Power Doppler ultrasonography depicting a 4-chamber view (a), crossing of the great vessels (b), pulmonary artery outflow tract (c), and aorta outflow tract (d).



**Fig. 3.** Megacystis at 13 weeks of gestation.

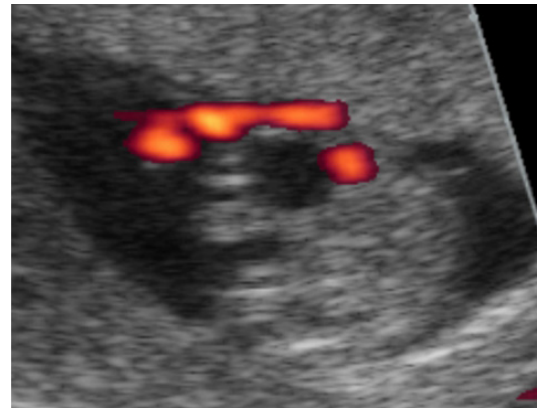
평가 방법은 뒤쪽에서 다시 소개하기로 하겠다.

#### 4) Abdomen

임신 12-13주쯤 되면 거의 모든 태아에서 위장(stomach)을 확인할 수 있다. 따라서 임신 제 1 삼분기에 초음파를 시행할 때에는 먼저 좌측 상복부에 위장이 있는지를 확인하고 이 때 심장의 apex와 위장이 같은 쪽에 위치하는지를 확인한다. 생리적 탈장(physiologic hernia)은 임신 제 11주까지 대부분 자연 소실되기 때문에 임신 11주 이후에 제대 내로 장 또는 간에 돌출되어 있는 소견이 보인다면 제대 탈장(omphalocele)을 의심해야 한다. 이 기형과 관련된 염색체 이상 중 가장 빈도가 높은 것이 trisomy 18이며, 제대탈장이 있는 태아의 약 60%에서 trisomy 13과 18을 동반하였다는 보고가 있다.<sup>8</sup>

#### 5) Kidneys and bladder

신장은 임신 12주쯤에 대부분의 태아에서 척추의 양쪽에 하나씩 확인되며 방광은 임신 11주 태아의 약 80%에서, 임신 13주 태아의 약 90%에서 확인할 수 있다. 방광의 longitudinal length의 증가(megacystis)가 태아의 염색체 이상과 관련이 있다는 보고가 있다(Fig. 3). 즉, 장축의 길이가 7 mm 이상이면서 15 mm 미만일 때(mild-to-moderate megacystis) 약 24%에서 염색체 이상을 동반하였고 주로 trisomy 18과 13이었다고 한다.<sup>9</sup> 반면 방광의 장축이 15 mm 이상이었던 경우에 염색체 이수성을 동반할 확률이 11% 정도였으며 대부분이 심각한 폐쇄성 요로병증(obstructive uropathy)으로 진행하였다고 한다.<sup>10</sup> 방광을 관찰할 때 방광 양쪽을 지나는 제대동맥을 color Doppler로 확인함으로써 단일 제



**Fig. 4.** Single umbilical artery.

대동맥(single umbilical artery)을 배제할 수 있다(Fig. 4).

#### 6) Long bones

임신 11주 이후부터는 모든 장골(long bone)을 확인할 수 있다. 상완골(humerus), 요골(radius), 척골(ulnar), 대퇴골(femur), 경골(tibia), 비골(fibula)의 길이는 대략 비슷하며 11주 때 약 6 mm 그리고 14주 때 13 mm 정도로 측정된다.<sup>11</sup>

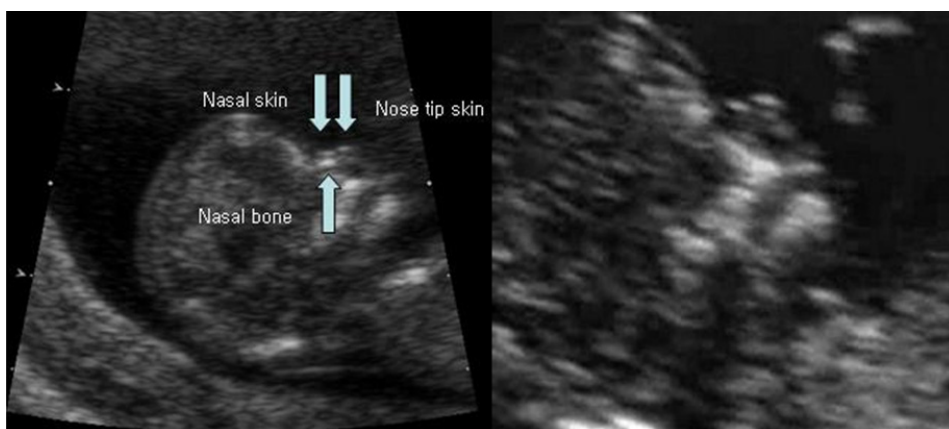
## 2. Trisomy 21과 관련된 새로운 초음파 지표

임신 제 1 삼분기에 trisomy 21 선별의 목적으로 측정하는 대표적인 soft marker가 바로 NT이다. 이 지표는 조기에 trisomy 21의 위험이 높은 태아를 선별하는 데 있어 유용한 정보를 제공해 주고 있으며 이미 임상적으로 널리 이용되고 있다. 최근 많은 학자들은 NT 이외의 또 다른 새로운 초음파 지표를 찾기 위해 노력하고 있으며 현재까지 연구의 대상이 되고 있는 지표들은 다음과 같다.

#### 1) 코뼈(Nasal bone; NB)

Sonek 등에 의해 trisomy 21에서 임신 제 1 삼분기 초음파상 NB가 보이지 않음이 처음 보고 되었고, 최근까지의 보고들을 종합하여 볼 때 trisomy 21의 약 60-70%에서, 정상 염색체를 갖는 태아의 0.5-1.5%에서 NB가 부재하였다.<sup>12</sup>

태아의 NB 유무는 목덜미 투명대를 측정하는 시기인 임신 11+0-13+6주에 평가할 수 있다. 탐촉자와



**Fig. 5.** Mid-sagittal view for evaluating nasal bone in the first trimester (right) and the absence of nasal bone in trisomy 21 fetus (left).

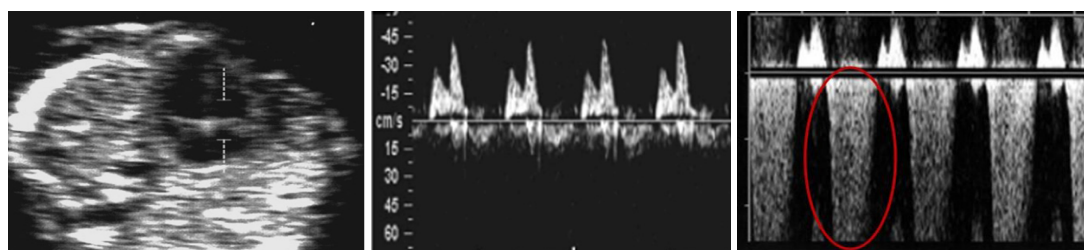
태아의 NB가 평행하게 놓여 beam의 방향과 NB가 수직이 되는 정중면(mid-sagittal plane)을 화면에 잡은 후 태아의 머리와 상반신이 화면의 75%를 차지하도록 상을 확대시킨다. 이때 NB와 NB를 덮고 있는 피부(nasal skin)가 평행한 echogenic한 line을 이루어 부등호(“=”)처럼 보여야 하며 부등호의 전방에 또 한 개의 echogenic line (nose tip skin)이 보여야 한다. 만약 부등호의 아래변이 확인되지 않거나 윗변보다 에코음영이 더 낮으면 비정상으로 간주한다(Fig. 5).

임신 제 1 삼분기에 NT 단독 또는 NT와 생화학 지표(biochemical marker)를 함께 분석하는 trisomy 21 선별방법에 NB를 각각 추가한 경우 발견율(detection rate)이 각각 75%와 90%에서 93%와 97%로 증가되었다.<sup>13</sup> 또한 Cicero 등이 산모의 나이, NT, 생화학 지표에 임신 제 1 삼분기에 평가한 NB 결과를 통합시켜 분석한 결과 trisomy 21의 발견율이 90%로 유지된 상태에서 가양성률이 5%에서 2.5%로 감소

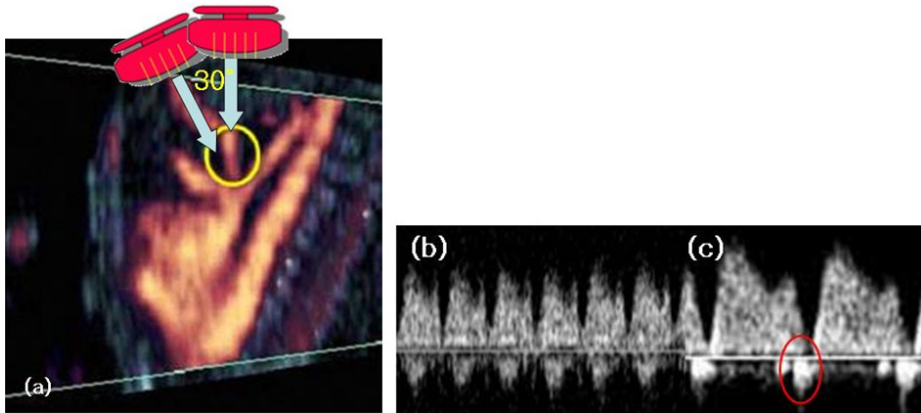
되었다고 하였다.<sup>14</sup> 그러나 이 연구들 대부분이 고위험 산모를 대상으로 하고 있으며 저위험군을 대상으로 한 연구에서 보고된 민감도는 그리 높지 않았다.<sup>15</sup> 따라서 아직까지는 NB가 고위험 산모를 대상으로 한 기존의 선별검사의 선별력을 더 높이거나 가양성률을 최대한 낮추기 위해 제한적으로 이용되어야 할 것으로 생각된다.

## 2) 삼첨판 역류(Tricuspid Regurgitation; TR)

TR의 유무 평가는 임신 11주에서 14주 사이에 시행하며 평가방법은 다음과 같다. 태아의 심실중격(ventricular septum)이 화면 상 수직으로 보이게 하여 apical 4-chamber view를 잡는다. 즉, 초음파 beam의 방향과 심실중격의 장축이 이루는 각이 0°가 되는 것이 바람직하다(30°까지 허용). 이때 Doppler gate의 크기는 3 mm 정도로 하여 삼첨판에 위치시킨다(Fig. 6a). 이 상태에서 pulse Doppler를 적용시켜 혈류파형을 평가하게 되는 데 이때 심실 수축기



**Fig. 6.** Sample gate placement for tricuspid valve flow evaluation (a). Pulse Doppler waveform of tricuspid valvular flow without (b) and with regurgitation (c). Regurgitation during systole is highlighted with a circle.



**Fig. 7.** Ductus venosus (DV) between umbilical vein and inferior vena cava (a). Doppler waveforms in DV during the first trimester showing a normal forward flow during atrial contraction (b) and an abnormal reversed flow depicted with a circle (c).

(ventricular systole)의 50% 이상 지속되며 maximal velocimetry가 60 cm/s 이상인 역류(reverse flow)가 확인되면 TR을 진단할 수 있다(Fig. 6b, c).

Huggon 등은 임신 제 1분기에 NT가 증가되어 전원된 태아에서 심초음파를 시행한 결과 trisomy 21의 경우 59.4%에서 TR을 동반하였던 반면 정상 염색체를 갖는 경우에는 8.8%에서만 TR이 확인되었음을 보고하면서 TR과 trisomy 21과의 상관성을 보고하였다.<sup>16</sup> Faiola 등 역시 태아의 염색체가 정상이었던 경우 보다 trisomy 21이었던 경우 TR이 유의하게 높게 관찰되었음을 보고하였다(8.5 vs 65.1%). 뿐만 아니라 TR을 동반한 태아가 TR을 동반하지 않은 태아에 비해 trisomy 21일 확률은 약 7배 이상 높다고 하였다.<sup>17</sup> 최근 Falcon 등은 NT 및 maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin (hCG) 과 pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)를 이용한 임신 제 1분기 trisomy 21 선별검사에 TR을 추가하였을 때, 가양성률 1%, 2%, 5%에 해당하는 발견율이 각각 87%, 90%, 그리고 95%였다고 보고하였다.<sup>18</sup>

그러나 대부분의 보고들은 NT의 증가나 조기 태아 심초음파가 요구되는 고위험군 산모이므로 TR을 이용한 저위험군 환자의 선별검사의 유용성에 대해서는 아직 확립된 바 없는 실정이다.

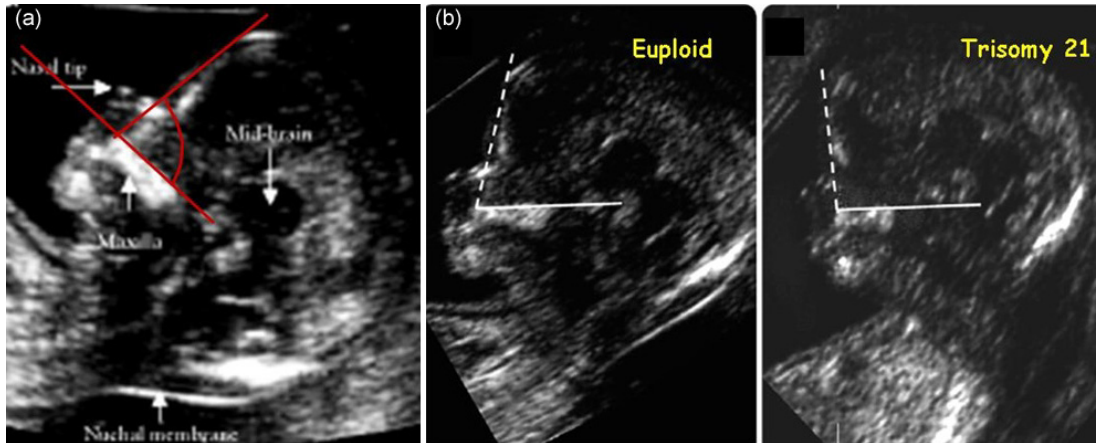
### 3) 정맥관 도플러 파형 평가(Ductus venosus (DV) Doppler waveform evaluation)

제대정맥(umbilical vein)과 하대정맥(inferior vena cava; IVC)을 잇는 혈관인 DV의 길이는 임신 11주에서 14주 사이에 약 2 mm 정도 밖에 되지 않는다. 따라서 DV를 찾기 위해서는 color Doppler를 사용하여 한다. 태아의 정중면에서 color Doppler를 적용하면 제대동(umbilical sinus)과 IVC 사이를 연결하는 DV를 찾을 수 있다. 그 다음, 도플러 파형을 얻기 위해서는 DV에 커서(cursor)를 위치시키고 pulse Doppler를 적용시키면 되는데, 이 때 sample size는 1-2 mm로 하여 주변 vessel들이 많이 포함되지 않게 하며 high-pass filter는 50 Hz로 맞추고 beam 방향과 DV 혈류 주행방향은 30° 미만이 되어야 한다(Fig. 7a).

DV의 혈류 파형은 두 개의 peak로 이루어져 있다. 첫 peak는 심장의 심실 수축기에 일어나는 우심방의 filling을 반영하고 두 번째 peak는 심실의 수동적 filling을 반영한다. 두 번째 파형 뒤 가장 낮은 점을 a-파형(a-wave)라고 하는데 정상적으로 a-파형은 baseline보다 높아야 한다. 따라서 DV 파형이 3개 이상 규칙적으로 그려진 상태에서 a-파형이 깊어져 0에 가깝거나 역류(reverse)되어 있으면 비정상적으로 간주한다(Fig. 7b, c).

1990년 후반 심기능이 비정상적인 11-14주 태아에서 DV 혈류 파형의 변화가 있다는 보고 이후, 임신





**Fig. 8.** Mid-sagittal image for fronto-maxillary facial (FMF) angle measurement(a). Acute FMF angle in an euploid fetus and obtuse FMF angle in a trisomy 21 fetus (b).<sup>25</sup>

제 1분기에 비정상적인 DV 과정을 이용한 염색체 이수성 및 심기형 선별(cardiac anomaly screening)에 대한 연구가 활발해 졌다. Matias 등은 486명의 임신 제 1분기 태아를 대상으로 DV 혈류를 분석한 결과 absent/reversed a-파형을 보인 경우가 정상태아의 3.1%와 염색체 이상 태아의 90.5%였음을 보고하여 DV 혈류 평가를 이용하여 염색체 이수성 선별이 가능할 것이라 기대하였다.<sup>19</sup> 반면 다른 연구자들은 정상 염색체를 갖는 태아와 이수성을 동반한 태아에서 비정상 DV flow를 보인 경우가 각각 21%와 65%였다고 보고하면서 DV 혈류 평가는 민감도가 낮고 가양성률이 높다고 강조하면서 염색체 이상을 선별하는 데 있어 DV 혈류 평가는 도움이 되지 않는다고 하였다.<sup>20,21</sup> 하지만 이 연구들은 대부분 증가된 NT로 전원 되었던 태아만을 대상으로 하였기 때문에 selection bias가 결과에 영향을 주었을 수 있다는 점에 유의해야 한다.

NT 결과와 상관없이 융모막 검사를 시행할 예정이었던 고위험 산모를 대상으로 시행한 여러 연구에서 DV 혈류만을 이용하여 염색체 이수성을 선별하는 데 있어 가양성률을 5%로 두었을 때의 민감도가 약 55-65% 정도라고 하였고, NT와 DV 혈류를 함께 평가하였을 경우 민감도가 94%에 달함을 보고하였다.<sup>22,23</sup> 이러한 결과는 고위험 산모군에서 DV 혈류 평가가 임신 제 1 삼분기 염색체 이수성 선별에 도움이 될 것임을 암시하고 있다.

그러나 아직까지는 임신 제 1 삼분기에 DV 혈류

평가와 염색체 이상에 관련된 연구결과들은 고위험 산모들을 대상으로 하고 있어 저위험 산모들에게도 DV 혈류평가가 염색체 이수성 선별에 유용할 것인지에 대해서는 아직 확실치 않다.

#### 4) 안면 전두상악 각(Frontomaxillary Facial (FMF) angle)

Trisomy 21는 특징적으로 mid-facial hypoplasia를 동반한다. 따라서 일부 학자들은 상악길이(maxillary length), 상악 깊이(maxillary depth) 등을 측정하면 trisomy 21 선별에 도움일 될 것이라 기대하였다. 그러나 이 지표들은 측정 방법에 있어 inter-intra-observer variability가 클 뿐 아니라 정상과 비정상 사이의 값의 차이가 1 mm 이하 밖에 되지 않아 선별 검사로 사용하기에 적절치 않았다.<sup>24</sup> 그런데 최근 Sonek 등은 trisomy 21에서 mid-facial hypoplasia의 원인이 상악골의 후방 전위(dorsal replacement)에 의할 것이라는 가정을 세우고 이를 평가하기 위해 3D 초음파를 이용한 FMF 각을 측정하였다.<sup>25</sup>

Sonek 등이 정의한 FMF 각의 측정 방법은 다음과 같다. 탐촉자를 태아의 NB와 평행하게 위치시켜 정중면을 잡는다. 이때 화면의 앞쪽에는 태아의 코 끝이, 중간쯤엔 투명한 중뇌가 그리고 뒤쪽에는 목덜미 투명대가 보여야 하며, 상악골은 직사각형의 모양을 보여야 한다. 이때 상악골의 윗면을 따라 각의 한 변을 긋고 상악골의 앞윗쪽 부분에서 시작하여

태아의 전두골에서 가장 두드러지게 튀어나온 부분을 향해 다른 한 변을 긋는다. 이 두 변이 이루는 각을 FMF 각이라 한다(Fig. 8a).<sup>25</sup>

정상 태아 300명과 trisomy 21 태아 100명을 대상으로 FMF 각을 측정한 결과 정상에 비해 trisomy 21에서 FMF 각이 유의하게 증가되었을 뿐 아니라 FMF 각의 측정은 inter/intra-observer variability가 매우 낮았다고 하였다(Fig. 8b). 또한 정상 염색체를 갖는 태아의 경우 평균 FMF 각이 78.1° (range 66.6–89.5°), trisomy 21의 경우 88.7° (range 75.4–104.0°)였으며, 각의 cut-off를 85°로 하였을 때 70%의 민감도(가양성률 5%)를 보였다고 한다. 특히 cut-off를 90°로 두었을 때 가양성률이 0% 이어 FMF 각을 NT와 함께 선별 검사에 사용하면 가양성률을 낮출 수 있을 것으로 기대하고 있다.<sup>25</sup>

그러나 현재까지 보고 된 FMF 각 평가결과는 모두 3D 초음파를 이용하여 얻은 값이며 후향적 분석이기 때문에 2D를 이용한 FMF 각의 정확도에 대한 평가 및 전향적 결과가 나오기 전에는 임상 적용이 아직 어려울 것으로 생각된다.

임신 제 1 삼분기에 초음파를 이용하여 더 많은 구조들을 확인할 수 있으며 일부 기형의 조기진단이 가능하다. 여기에서 주의할 점은 비정상 소견이 발견되었다 하더라도 태아에 따라 발달의 차이를 보일 수 있으므로 반드시 1-2주 뒤 초음파를 재시행하여 비정상 구조를 재평가해야 한다는 것이다. Trisomy 21의 선별에 용이할 것으로 기대되는 초음파 지표들은 앞서 소개한 대로 NT 이외에 NB의 부재, TR, 비정상 DV 혈류파형, FMF 각의 증가 등이 있다. 그러나 고위험군이 아닌 일반 산모들에게 적용시키기에는 각 지표들의 유용성에 대한 연구결과가 아직 부족한 실정이다. 따라서 앞서 언급된 임신 제 1 삼분기 초음파 지표들의 유용성과 타당성에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Jauniaux E, Brown R, Snijders RJ, Noble P, Nicolaides KH. Early prenatal diagnosis of triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:550-4.
2. Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR. Early development of the forebrain and midbrain: a

- longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:183-92.
3. O'Rahilly R, Gardner E. The initial appearance of ossification in staged human embryos. *Am J Anat* 1974;134:291-308.
4. Kushnir U, Shalev J, Bronshtein M, Bider D, Lipitz S, Nebel L, et al. Fetal intracranial anatomy in the first trimester of pregnancy: transvaginal ultrasonographic evaluation. *Neuroradiology* 1989;31:222-5.
5. Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 1999;86:205-7.
6. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 249-57.
7. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Diedrich K, Gembruch U. Early fetal echocardiography: heart biometry and visualization of cardiac structures between 10 and 15 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 2006;25:173-82.
8. van Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997;17:511-18.
9. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.
10. Favre R, Kohler M, Gasser B, Muller F, Nisand I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:402-6.
11. Zorzoli A, Kusterman E, Carvelli E, Corso FE, Fogliani R, Aimi G, et al. Measurements of fetal limb bones in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:29-33.
12. Sonek J, Nicolaides K. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 139-41.
13. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.
14. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:109-14.

15. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13+6 gestational weeks. *Prenat Diagn* 2006;26:112-7.
16. Huggon ID, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 2003;89:1071-3.
17. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:22-7.
18. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:151-5.
19. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380-4.
20. Bilardo CM, Muller MA, Ziklunig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288-94.
21. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:52-7.
22. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG* 2002;109:1015-9.
23. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:295-30.
24. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides K. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-2.
25. Sonek JD, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angles in fetuses with trisomy 21 at 11-13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:271.e1-4.